

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ондансетрон-ЛЭНС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Ондансетрон-ЛЭНС®

Международное непатентованное или группировочное наименование: ондансетрон

Лекарственная форма: раствор для внутривенного и внутримышечного введения

Состав

Состав на 1 мл раствора

Активное вещество:

Ондансетрона гидрохлорид

в пересчете на ондансетрон основание 2,00 мг

Вспомогательные вещества:

Лимонной кислоты моногидрат 0,50 мг

Натрия цитрат 0,25 мг

Натрия хлорид 9,00 мг

Вода для инъекций до 1 мл

Описание

Прозрачная бесцветная или слабо окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, серотониновых рецепторов антагонист

Код АТХ: A04AA01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Ондансетрон является высокоселективным антагонистом 5HT₃-рецепторов. Механизм подавления тошноты и рвоты точно неизвестен. При проведении лучевой терапии и

применении цитостатических препаратов возможно высвобождение серотонина (5HT) в тонком кишечнике, вызывающего рвотный рефлекс через активацию 5HT₃-рецепторов и возбуждение окончаний афферентных волокон блуждающего нерва. Ондансетрон блокирует инициацию этого рефлекса. Активация афферентных окончаний блуждающего нерва, в свою очередь, может вызвать выброс 5HT в заднем поле дна IV желудочка и запуск центрального механизма рвотного рефлекса. Таким образом, подавление ондансетроном тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией, вероятно, осуществляется благодаря антагонистическому воздействию на 5HT₃-рецепторы нейронов, расположенных как на периферии, так и в центральной нервной системе. Механизмы действия препарата при купировании послеоперационной тошноты и рвоты не установлены, но в целом они соответствуют таковым при купировании тошноты и рвоты, индуцированным проведением химиотерапии и лучевой терапии. Ондансетрон не влияет на концентрацию пролактина в плазме крови.

Фармакокинетика

Фармакокинетические параметры ондансетрона не изменяются при его многократном введении.

Всасывание

Ондансетрон обладает одинаковым системным воздействием при внутримышечном и внутривенном введении.

Распределение

Протеинсвязывающая способность ондансетрона невысока (70–76 %). Распределение ондансетрона при пероральном приеме, внутримышечном и внутривенном введении у взрослых сходно, при этом объем распределения в равновесном состоянии составляет около 140 л.

Метаболизм

Ондансетрон выводится из системного кровотока путем метаболизма в печени при участии различных ферментных систем. Отсутствие изофермента CYP2D6 (спартеин-дебризохинового типа) не оказывает влияния на фармакокинетику ондансетрона.

Выведение

Ондансетрон выводится из системного кровотока, в основном, посредством метаболизма в печени. Менее 5 % введенной дозы выводится в неизменном виде почками.

Распределение ондансетрона при пероральном приеме, внутримышечном или внутривенном введении сходно с периодом полувыведения и составляет около 3 ч.

Особые группы пациентов

Пол

Фармакокинетика ондансетрона зависит от пола пациентов. У женщин отмечаются большая скорость, степень абсорбции и меньший системный клиренс, объем распределения (показатели скорректированы по массе тела), чем у мужчин.

Дети в возрасте от 1 мес до 18 лет

По результатам клинических исследований, у детей в возрасте от 1 до 4 мес (n=19) после хирургического вмешательства скорректированный по весу клиренс был приблизительно на 30 % медленнее, чем у пациентов в возрасте от 5 до 24 мес (n=22), но сопоставим с данным показателем у пациентов в возрасте от 3 до 12 лет. Период полувыведения в группе пациентов в возрасте от 1 до 4 мес в среднем составлял 6,7 ч по сравнению с 2,9 ч в возрастной группе от 5 до 24 мес и от 3 до 12 лет.

Различия фармакокинетических параметров частично объясняются более высоким процентным содержанием жидкости в организме у новорожденных и грудных детей и более высоким объемом распределения таких водорастворимых лекарственных препаратов, как ондансетрон, у пациентов в возрасте от 1 до 4 мес.

У детей в возрасте от 3 до 12 лет, подвергавшимся плановым хирургическим вмешательствам под общей анестезией, абсолютные значения клиренса и объема распределения ондансетрона были снижены в сравнении со значениями у взрослых. Оба параметра повышались линейно в зависимости от массы тела, у пациентов в возрасте до 12 лет эти значения приближались к значениям у взрослых. При коррекции значений клиренса и объема распределения в зависимости от массы тела данные параметры были близки в различных возрастных группах. Расчет дозы с учетом массы тела компенсирует возрастные изменения и системную экспозицию ондансетрона у детей. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время») после перорального приема и внутривенного введения ондансетрона детям и подросткам была сравнима с таковой у взрослых, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 мес. Объем распределения зависел от возраста и был ниже у взрослых по сравнению со значениями у детей. Клиренс ондансетрона зависел от массы тела пациента, но не зависел от возраста, за исключением грудных детей в возрасте от 1 до 4 мес. Сложно сделать окончательный вывод, связано ли было снижение клиренса ондансетрона у грудных детей в возрасте от 1 до 4 мес с их возрастом, или данное снижение имело естественную вариабельность, учитывая небольшое число обследованных пациентов в данной возрастной группе. Поскольку пациенты в возрасте младше 6 мес получали только одну дозу препарата при

возникновении послеоперационной тошноты и рвоты, скорее всего, снижение клиренса не будет иметь клинического значения.

Пациенты пожилого возраста

Основываясь на полученных данных о концентрации ондансетрона в плазме крови, а также результатах моделирования зависимости клинического ответа от экспозиции, предполагается более выраженное влияние на интервал QTcF у пациентов в возрасте ≥ 75 лет, чем у пациентов более молодого возраста. В отношении пациентов в возрасте старше 65 лет и старше 75 лет представлены специальные рекомендации по выбору дозы для внутривенного введения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов со средней степенью нарушения функции почек (клиренс креатинина 15–60 мл/мин) системный клиренс и объем распределения снижаются после внутривенного введения ондансетрона, что приводит к небольшому клинически незначительному увеличению периода полувыведения (5,4 ч). Исследования у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности, которые нуждаются в регулярном гемодиализе (исследования проводились между сеансами диализа), не показали изменения фармакокинетики ондансетрона после его внутривенного введения.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции печени резко снижается системный клиренс ондансетрона с увеличением периода полувыведения до 15–32 ч, и биодоступность при приеме внутрь достигает 100 % вследствие снижения пресистемного метаболизма.

Показания к применению

- Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых
- Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей
- Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к ондансетрону или другим компонентам препарата
- Одновременное применение ондансетрона с апоморфином
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания»)

- Врожденный синдром удлинения интервала QT
- Детский возраст до 6 мес по показанию «Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей»
- Детский возраст до 1 мес по показанию «Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей»

С осторожностью

- У пациентов с гиперчувствительностью к другим антагонистам 5HT₃-рецепторов
- У пациентов с нарушениями сердечного ритма и проводимости
- У пациентов, получающих антиаритмические средства и бета-адреноблокаторы
- При одновременном применении с другими серотонинергическими лекарственными препаратами
- У пациентов со значительными нарушениями водно-электролитного баланса
- У пациентов с удлинением или риском удлинения интервала QTc, включая пациентов с нарушениями водно-электролитного баланса, застойной сердечной недостаточностью, брадиаритмией или у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, которые могут вызывать удлинение интервала QT, или нарушения водноэлектролитного баланса, или уменьшение частоты сердечных сокращений
- У пациентов с подострой кишечной непроходимостью

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Краткая характеристика риска

В эпидемиологических исследованиях с участием людей было продемонстрировано увеличение частоты появления расщелин губы и нёба у детей, матери которых получали ондансетрон в I триместре беременности. Что касается пороков сердца, результаты эпидемиологических исследований были противоречивы.

Исследования влияния препарата на репродуктивную функцию у крыс и кроликов не показали признаков негативного воздействия на плод.

Однако, противопоказано применять ондансетрон во время беременности.

Клинические данные

В ходе одного когортного исследования, включавшего 88467 случаев применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска расщелин губы и нёба (3 дополнительных случая на 10000 женщин, получавших препарат,

скорректированный относительный риск (ОР) 1,24 (95 % ДИ 1,03–1,48)) при отсутствии существенного повышения риска развития пороков сердца. Отдельно опубликованный анализ подгруппы из 23877 случаев внутривенного введения ондансетрона во время беременности не выявил повышения риска развития расщелин губы и нёба и пороков сердца.

В одном исследовании типа случай-контроль с использованием популяционных реестров врожденных пороков развития, включающем 23200 случаев в двух наборах данных, в одном наборе данных было продемонстрировано повышение риска расщелин нёба, тогда как во втором наборе данных такое повышение риска отсутствовало. В этом исследовании не было выявлено повышенного риска пороков сердца.

В ходе второго когортного исследования, включавшего 3733 случая применения ондансетрона во время беременности, было показано повышение риска дефектов межжелудочковой перегородки (скорректированный ОР 1,7 (95 % ДИ 1,0–2,9)) при отсутствии статистически значимого повышения риска развития пороков сердца в целом.

Грудное вскармливание

Краткая характеристика риска

Не установлено, проникает ли препарат Ондансетрон-ЛЭНС® в грудное молоко человека. Отсутствуют данные о влиянии препарата Ондансетрон-ЛЭНС® на получающего грудное вскармливание ребенка и на выработку грудного молока. Однако показано, что ондансетрон проникает в грудное молоко животных (крыс). В связи с этим матерям, получающим ондансетрон, рекомендуется воздержаться от грудного вскармливания детей.

Женщины и мужчины с сохраненным репродуктивным потенциалом

Тест на беременность

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом перед применением препарата Ондансетрон-ЛЭНС® следует проводить тест на беременность.

Контрацепция

Женщинам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует разъяснить, что имеется вероятность негативного влияния препарата Ондансетрон-ЛЭНС® на развивающийся плод. Женщинам, живущим половой жизнью и с сохраненным репродуктивным потенциалом, рекомендуется использовать эффективные средства контрацепции (методы контрацепции с вероятностью наступления беременности менее 1 %) на протяжении всего периода лечения препаратом Ондансетрон-ЛЭНС® и 2 дней после его завершения.

Фертильность

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® не оказывает влияния на фертильность.

Способ применения и дозы

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией и лучевой терапией у взрослых

Выбор режима дозирования определяется эметогенностью противоопухолевой терапии и может отличаться в зависимости от комбинаций используемых режимов химиотерапии и лучевой терапии.

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 8 мг внутривенно или внутримышечно непосредственно перед началом химио- или лучевой терапии.

При высокоэметогенной химиотерапии максимальная начальная доза ондансетрона должна составлять 16 мг в виде 15-минутной инфузии. Однократная внутривенная доза препарата Ондансетрон-ЛЭНС® не должна превышать 16 мг. Эффективность ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии можно повысить путем однократного внутривенного введения дексаметазона натрия фосфата в дозе 20 мг перед проведением химиотерапии.

При внутривенном введении в дозах, превышающих 8 мг, но не более максимальной 16 мг, перед применением препарат Ондансетрон-ЛЭНС® следует разводить в 50–100 мл 0,9 % раствора натрия хлорида для инъекций, либо 5 % раствора декстрозы для инъекций, после чего вводить в течение не менее 15 мин. При введении ондансетрона в дозах, не превышающих 8 мг, разведения не требуется; в таком случае препарат можно вводить медленно внутримышечно или внутривенно в течение не менее 30 сек. После введения первой дозы ондансетрона можно вводить 2 дополнительные дозы внутримышечно или внутривенно по 8 мг с интервалом в 2–4 ч, либо обеспечить непрерывную инфузию со скоростью 1 мг/ч в течение не более 24 ч.

Для лечения отсроченной или затяжной рвоты спустя первые 24 ч рекомендован прием препарата Ондансетрон-ЛЭНС® в лекарственных формах для перорального применения.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

При лечении пациентов в возрасте 65 лет и старше все дозы для внутривенного введения следует разводить и вводить в виде 15-минутной инфузии, а при необходимости повторного применения вводить не ранее, чем через 4 ч.

У пациентов в возрасте от 65 до 74 лет после первой дозы ондансетрона 8 мг или 16 мг в виде 15-минутной инфузии можно вводить 2 дополнительные дозы (не ранее, чем через 4 ч) по 8 мг в виде 15-минутной инфузии.

У пациентов в возрасте 75 лет и старше первая внутривенная 15-минутная инфузия не

должна превышать 8 мг. После введения ~~первой дозы 8 мг можно вводить~~
2 дополнительные дозы в виде 15-минутной инфузии (не ранее, чем через 4 ч) по 8 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени средней и тяжелой степеней тяжести клиренс ондансетрона существенно снижен, период полувыведения значительно увеличен.

У таких пациентов суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина период полувыведения ондансетрона не изменен. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой в общей популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.

Профилактика и лечение тошноты и рвоты, вызванных цитостатической химиотерапией у детей (в возрасте от 6 месяцев до 18 лет)

Доза ондансетрона у детей рассчитывается на основании площади поверхности или массы тела.

В педиатрических клинических исследованиях ондансетрон применялся в виде внутривенной инфузии после растворения в 25–50 мл 0,9 % раствора натрия хлорида или другом совместимом инфузионном растворе в виде 15-минутной инфузии.

Расчет дозы на основании площади поверхности тела

Ондансетрон следует назначать в виде однократной внутривенной инъекции в дозе 5 мг/м² (не более 8 мг) непосредственно перед проведением химиотерапии с последующим пероральным приемом (например, в лекарственной форме «сироп») через 12 ч. Прием препарата ондансетрона перорально может быть продолжен еще в течение 5 дней после проведения курса химиотерапии. При применении препарата в данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета дозы на основании площади поверхности тела у детей в возрасте с 6 мес до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Площадь поверхности тела	День 1	День 2–6
$< 0,6 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 2 мг ондансетрона (2,5 мл сиропа) через 12 ч	2 мг ондансетрона (2,5 мл сиропа) каждые 12 ч
$\geq 0,6 \text{ м}^2$ и $\leq 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно, затем 5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) через 12 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
$> 1,2 \text{ м}^2$	5 мг/м ² внутривенно или 8 мг внутривенно, затем 10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) через 12 ч	10 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (8 мг ондансетрона) каждые 12 ч

Расчет дозы на основании массы

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®], раствор для внутривенного и внутримышечного введения, следует вводить однократно внутривенно непосредственно перед началом химиотерапии в дозе 0,15 мг/кг. Доза при внутривенном введении не должна превышать 8 мг. В первый день 2 дополнительные дозы могут вводиться с интервалом в 4 часа с последующим приемом ондансетрона перорально через 12 ч. Пероральный прием препарата ондансетрона может продолжаться в течение 5 дней после химиотерапии. При применении препарата у пациентов данной возрастной категории нельзя превышать дозы, применяемые у взрослых.

Таблица расчета доз на основании массы тела у детей в возрасте от 6 мес до 18 лет для профилактики и лечения тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией

Масса тела	День 1	День 2–6
$\leq 10 \text{ кг}$	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	2,5 мл сиропа (2 мг ондансетрона) каждые 12 ч

> 10 кг	до 3 доз по 0,15 мг/кг внутривенно, каждые 4 ч	5 мл сиропа или лиофилизированные таблетки (4 мг ондансетрона) каждые 12 ч
---------	--	--

Профилактика и лечение послеоперационных тошноты и рвоты у взрослых и детей

Взрослые

Для профилактики тошноты и рвоты в послеоперационном периоде рекомендуется однократная внутримышечная или медленная внутривенная инъекция препарата ондансетрона в дозе 4 мг во время вводного наркоза. Для лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде ондансетрон вводится однократно в дозе 4 мг внутримышечно или медленно внутривенно.

Дети и подростки (в возрасте с 1 мес до 18 лет)

Для профилактики и лечения тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей, перенесших оперативное вмешательство под общей анестезией, ондансетрон можно применять в дозе 0,1 мг/кг (максимально до 4 мг) в виде медленной внутривенной инъекции (не менее 30 сек) до, во время или после вводного наркоза или после операции.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Имеется ограниченный опыт применения ондансетрона для профилактики и лечения послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов пожилого возраста, хотя ондансетрон хорошо переносится пациентами в возрасте 65 лет и старше, получающими химиотерапию.

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции суточной дозы, частоты дозирования или пути введения ондансетрона не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени клиренс ондансетрона существенно снижен, а период полувыведения значительно увеличен. Суточная доза ондансетрона не должна превышать 8 мг.

Пациенты с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина

У пациентов с медленным метаболизмом спартеина-дебризохина период полувыведения ондансетрона не изменен. Следовательно, при повторном введении таким пациентам ондансетрона, его концентрация в плазме не будет отличаться от таковой в общей популяции. Поэтому коррекции суточной дозы или частоты дозирования ондансетрона в данном случае не требуется.

Указания по применению

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®], раствор для внутривенного и внутримышечного введения, нельзя применять в одном шприце или инфузионном пакете с другими препаратами.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®], раствор для внутривенного и внутримышечного введения, следует смешивать с рекомендуемыми инфузионными растворами (см. подраздел «Совместимость с инфузионными растворами»).

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®], раствор для внутривенного и внутримышечного введения должен быть использован или разбавлен непосредственно после вскрытия флакона. Любой объем оставшегося раствора должен быть утилизирован.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®], раствор для внутривенного и внутримышечного введения не следует обрабатывать в автоклаве.

Проведенные исследования совместимости с использованием инфузионных пакетов из поливинилхлорида и систем для введения из поливинилхлорида показали, что стабильность обеспечивается за счет использования инфузионных пакетов из полиэтилена или стеклянных флаконов типа I.

Подтверждена стабильность разведенного препарата Ондансетрон-ЛЭНС[®] в инфузионном растворе натрия хлорида 0,9 % или декстрозы 5 % в шприцах из полипропилена. Поэтому можно сделать вывод о стабильности в шприцах из полипропилена препарата Ондансетрон-ЛЭНС[®], разбавленного совместимыми инфузионными растворами.

В соответствии с требованиями надлежащей фармацевтической практики растворы для внутривенного введения следует готовить непосредственно перед введением в соответствующих асептических условиях.

Совместимость с инфузионными растворами

Для разведения инъекционного раствора ондансетрона могут применяться следующие растворы:

- 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 5 % раствор декстрозы;
- раствор Рингера;
- 10 % раствор маннитола;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 0,9 % раствор натрия хлорида;
- 0,3 % раствор калия хлорида и 5 % раствор декстрозы.

Совместимость с другими препаратами

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®] может быть введен в виде инфузии со скоростью 1 мг/ч из инфузионного пакета или шприцевого насоса.

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС[®] может вводиться через Y-порт в концентрации

ондансетрона от 16 до 160 мкг/мл (например, 8 мг/500 мл и 8 мг/50 мл, соответственно) одновременно с препаратами: цисплатин, фторурацил, карбоплатин, этопозид, цефтазидим, циклофосфамид, доксорубин, дексаметазон, описанными ниже.

Цисплатин	В концентрации до 0,48 мг/мл (например, 240 мг в 500 мл) при введении в течение от 1 до 8 ч.
Фторурацил	В концентрации до 0,8 мг/мл (например, 2,4 г в 3 л или 400 мг в 500 мл) при введении со скоростью не менее 20 мл/ч (500 мл за 24 ч). Более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок. Фторурацил для инфузий может содержать до 0,045 % магния хлорида дополнительно к другим вспомогательным веществам, по которым установлена совместимость.
Карбоплатин	Концентрации в диапазоне от 0,18 мг/мл до 9,9 мг/мл (например, от 90 мг в 500 мл до 990 мг в 100 мл) при введении в течение от 10 мин до 1 ч.
Этопозид	Концентрации в диапазоне от 0,144 мг/мл до 0,25 мг/мл (например, от 72 мг в 500 мл до 250 мг в 1 л) при введении в течение от 30 мин до 1 ч.
Цефтазидим	Дозы в диапазоне от 250 мг до 2000 мг, восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (например, 2,5 мл на 250 мг и 10 мл на 2 г цефтазидима) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Циклофосфамид	Дозы в диапазоне от 100 мг до 1 г восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 100 мг циклофосфамида) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.
Доксорубин	Дозы в диапазоне от 10 до 100 мг, восстановленного водой для инъекций препарата в соответствии с инструкциями по применению производителя (5 мл на 10 мг доксорубина) и вводимые в виде внутривенной болюсной инъекции в течение приблизительно 5 мин.

Дексаметазон	Возможно введение дексаметазона натрия фосфата 20 мг в форме медленной внутривенной инъекции в течение от 2 до 5 мин через Y-порт, с введением от 8 до 16 мг ондансетрона, разведенного в 50–100 мл в совместимом растворе для инфузий, в течение, приблизительно, 15 мин. Совместимость дексаметазона натрия фосфата и ондансетрона подтверждена при введении этих препаратов через одну и ту же систему для введения, что позволило получить ожидаемые концентрации от 32 мкг/мл до 2,5 мг/мл для дексаметазона натрия фосфата и от 8 мкг/мл до 1 мг/мл для ондансетрона.
--------------	---

Побочное действие

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$, включая отдельные случаи).

Нежелательные реакции, наблюдаемые «очень часто», «часто» и «нечасто», обычно определяли по данным клинических исследований. Частоту встречаемости при приеме плацебо также учитывали. Нежелательные реакции, наблюдаемые «редко» и «очень редко», определяли на основании спонтанных сообщений, полученных в рамках пострегистрационного наблюдения. При приеме стандартных рекомендованных доз ондансетрона установлена частота встречаемости, представленная ниже. Профиль нежелательных реакций у детей и подростков был сопоставим с профилем, наблюдаемым у взрослых.

Частота встречаемости нежелательных реакций

<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Редко:	реакции гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, бронхоспазм, ларингоспазм, ангионевротический отек), в ряде случаев тяжелой степени, включая анафилаксию
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Очень часто:	головная боль
Нечасто:	судороги, двигательные расстройства (включая экстрапирамидные симптомы, такие как дистония, окулогирный криз (судорога взора) и

	дискинезия) при отсутствии стойких клинических последствий
Редко:	головокружение, преимущественно во время быстрого внутривенного введения
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Редко:	преходящие расстройства зрения (например, затуманенное зрение), главным образом, во время внутривенного введения
Очень редко:	транзиторная слепота, главным образом, во время внутривенного введения Большинство случаев слепоты благополучно разрешились в течение 20 мин. Большинство пациентов получали химиотерапевтические препараты, содержащие цисплатин. В некоторых случаях транзиторная слепота была кортикального генеза.
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Нечасто:	аритмия, боль в грудной клетке, как сопровождающаяся, так и не сопровождающаяся снижением сегмента ST, брадикардия
Редко:	удлинение интервала QT (включая желудочковую тахикардию типа «пируэт»)
Частота неизвестна:	ишемия миокарда
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Часто:	чувство жара или «приливы»
Нечасто:	снижение артериального давления
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Нечасто:	икота
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	
Часто:	запор
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	
Нечасто:	бессимптомное повышение активности «печеночных» ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) (наблюдалось в основном у пациентов, получающих химиотерапию цисплатином)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Очень редко:	токсическая кожная сыпь, включая токсический эпидермальный некролиз

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто:	местные реакции при внутривенном введении – жжение в месте введения
--------	---

Передозировка

Симптомы

В настоящее время недостаточно данных относительно передозировки ондансетроном.

В большинстве случаев симптомы передозировки были схожи с нежелательными явлениями, о которых сообщалось в отношении пациентов, получающих рекомендованные дозы (см. раздел «Побочное действие»).

Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Рекомендуется проводить мониторинг ЭКГ в случае передозировки препаратом Ондансетрон-ЛЭНС®.

При передозировке ондансетроном при пероральном приеме у детей сообщалось о симптомах, указывающих на серотониновый синдром.

Лечение

Специфического антидота для ондансетрона нет, поэтому при подозрении на передозировку рекомендуется проводить соответствующую симптоматическую и поддерживающую терапию.

Дальнейшее лечение следует проводить исходя из клинической ситуации либо в соответствии с рекомендациями Национального токсикологического центра при наличии такового.

Не рекомендуется применение ипекакуаны для лечения передозировки ондансетроном, так как маловероятно, что пациенты ответят на лечение препаратами ипекакуаны в связи с противорвотным действием ондансетрона.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Нет данных, что ондансетрон индуцирует или ингибирует метаболизм других препаратов, обычно применяемых в комбинации с ним. Специальные исследования показали, что ондансетрон фармакокинетически не взаимодействует с этанолом, темазепамом, фуросемидом, трамadolом или пропoфолом. Ондансетрон метаболизируется рядом изоферментов системы цитохрома P450 в печени: CYP3A4, CYP2D6 и CYP1A2. В связи с многообразием изоферментов, способных метаболизировать ондансетрон, ингибирование изоферментов или уменьшение активности одного из изоферментов (например, при генетическом дефиците CYP2D6) обычно компенсируется другими изоферментами, в результате чего изменения общего клиренса ондансетрона или отсутствуют, или

незначительны и практически не требуют коррекции дозы. Следует соблюдать осторожность при применении ондансетрона с препаратами, которые влияют на удлинение интервала QT и/или вызывают нарушение электролитного баланса, или снижение частоты сердечных сокращений.

Апоморфин

На основании полученных данных о глубокой гипотензии и потере сознания во время применения ондансетрона с апоморфина гидрохлоридом одновременное применение ондансетрона с апоморфином противопоказано.

Фенитоин, карбамазепин и рифампицин

У пациентов, получавших мощные индукторы CYP3A4 (фенитоин, карбамазепин и рифампицин), клиренс ондансетрона при пероральном приеме препарата был повышен, а концентрация ондансетрона в крови была пониженной.

Серотонинергические лекарственные препараты (например, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина) и СИОЗСН (селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина))

Установлено, что при совместном применении ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов, включая СИОЗС и СИОЗСН возрастает риск развития серотонинового синдрома (измененное состояние сознания, нестабильность функции периферической нервной системы и нервно-мышечные нарушения) (см. раздел «Особые указания»).

Трамадол

Имеются данные небольших исследований, указывающие на то, что ондансетрон может уменьшать анальгезирующий эффект трамадола.

Фармацевтическая совместимость с другими лекарственными средствами

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® в концентрации от 16 мкг/мл до 160 мкг/мл (от 8 мг/500 мл до 8 мг/50 мл соответственно) фармацевтически совместим и может вводиться через Y-образный инжектор внутривенно капельно совместно со следующими лекарственными средствами:

- цисплатин (в концентрации до 0,48 мг/мл) в течение 1–8 ч;
- фторурацил (в концентрации до 0,8 мг/мл со скоростью 20 мл/ч – более высокие концентрации фторурацила могут вызвать выпадение ондансетрона в осадок);
- карбоплатин (в концентрации 0,18–9,9 мг/мл) в течение 10–60 мин;
- этопозид (в концентрации 0,144–0,25 мг/мл в течение 30–60 мин);
- цефтазидим (в дозе 0,25–2,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);

- циклофосфамид (в дозе 0,1–1,0 г в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- доксорубин (в дозе 10–100 мг в виде внутривенной болюсной инъекции в течение 5 мин);
- дексаметазон: возможно внутривенное введение 20 мг дексаметазона медленно, в течение 2–5 мин. Лекарственные средства можно вводить через одну капельницу, при этом в растворе концентрации дексаметазона могут составлять от 32 мкг до 2,5 мг/мл, ондансетрона от 8 мкг до 1 мг/мл.

Особые указания

Есть сообщения о возникновении реакций гиперчувствительности к ондансетрону у пациентов, имеющих в анамнезе повышенную чувствительность к другим селективным антагонистам 5HT₃-рецепторов. Поскольку известно, что ондансетрон увеличивает время прохождения содержимого по толстому кишечнику, в случае применения препарата у пациентов с симптомами подострой кишечной непроходимости необходимо регулярное наблюдение. Ондансетрон вызывает дозозависимое удлинение интервала QT. Кроме того, в период пострегистрационного наблюдения поступали сообщения о случаях желудочковой тахикардии типа «пируэт» среди пациентов, получающих ондансетрон. Перед введением ондансетрона необходимо скорректировать гипокалиемию и гипомагниемию. Установлено, что при одновременном применении ондансетрона и других серотонинергических препаратов возрастает риск развития серотонинового синдрома (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Если одновременное применение ондансетрона и других серотонинергических лекарственных препаратов клинически обосновано, необходимо обеспечить регулярное наблюдение за состоянием пациента.

Фармацевтические меры предосторожности

Препарат Ондансетрон-ЛЭНС® не следует вводить в одном шприце или в одном инфузионном растворе с другими лекарственными средствами, за исключением лекарственных средств, указанных в разделах «Способ применения и дозы» и «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами».

Инфузионный раствор должен быть приготовлен непосредственно перед применением. В случае необходимости готовый инфузионный раствор может храниться до использования максимально в течение 24 ч при температуре 2–8 °С при обычной освещенности.

Во время проведения инфузии защиты от света ~~не требуется; разведенный инъекционный~~ раствор сохраняет свою стабильность как минимум в течение 24 ч при естественном свете или нормальном освещении.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Ондансетрон не обладает седативным эффектом и не влияет на способность пациентов управлять транспортными средствами или заниматься другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения, 2 мг/мл.

По 2 мл или 4 мл во флаконы бесцветного стекла I гидролитического класса, герметично укупоренные пробками резиновыми, с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 или 10 флаконов препарата вместе с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

**Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии
потребителей**

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район,
пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 115088, г. Москва, 2-й Южнопортовый проезд,
д. 18, стр. 9, этаж 2.

Тел: +7 (495) 797-57-37

Факс: +7 (495) 792-53-28

Е-mail: info@veropharm.ru

<https://veropharm.ru>

/ Генеральный директор

ООО «ВЕРОФАРМ»



И. Поляк